

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Л. Г. Алмакаева, Л. Г. Науменок, Н. В. Бегунова, В. Г. Доля, М. С. Алмакаев

ОЦЕНКА И УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ДЛЯ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТА «ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ НАТРИЯ, РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 100 МГ/МЛ В АМПУЛАХ ПО 2 МЛ» С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ХАССП

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

С помощью метода ХАССП проведен анализ опасных факторов, которые могут влиять на качество лекарственной формы «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл». Для каждого потенциально опасного фактора оценена вероятность его появления. Определены критические стадии технологического процесса и критические контрольные точки; установлены критические пределы для каждой контрольной точки; разработана система мониторинга контрольных точек. Определена вероятность и степень риска, которая составила от 3 до 7 баллов, и разработаны корректирующие и предупреждающие мероприятия для всех критических контрольных точек с целью устранения и предупреждения риска. Полученные данные использованы для проведения общей оценки рисков и валидации технологического процесса производства препарата «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл».

Ключевые слова: хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций, метод ХАССП, критическая стадия, критическая контрольная точка.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ опасных факторов производства препарата «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл» был проведен последовательно с помощью метода ХАССП (англ. Hazard Analysis and Critical Control Points (НАССР)) – анализ опасностей и критические контрольные точки (ККТ). Это структурированный метод выявления опасностей и установления мер управления на всех стадиях технологического процесса для предотвращения опасностей и поддержания качества и безопасности продукции. Целью ХАССП является обеспечение минимизации рисков в большей степени посредством установления управления на протяжении всего процесса, а не посредством проверки конечной продукции. При производстве препарата «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл» можно выделить следующие опасные факторы:

- микробиологические риски (микробная контаминация);
- химические риски (уровень примесей и количественное содержание действующих

веществ, не соответствующие нормативным правовым актам (НПА));

- физические риски (наличие механических включений) [1–4].

Цель данной работы заключается в определении с помощью одного из инструментов управления рисками (метод ХАССП) потенциальных факторов, которые могут влиять на качество лекарственной формы «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл», в определении критических контрольных точек и их критических пределов; в разработке системы мониторинга контрольных точек, в разработке корректирующих и предупреждающих мер в случае отклонения контрольной точки от критерия приемлемости и появления риска. Полученные данные в дальнейшем будут использованы при общей оценке рисков и при проведении валидации технологического процесса производства препарата «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследований – препарат

«Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл» и технологическая схема производства препарата, ККТ процесса производства препарата.

Для оценки и управления рисками при производстве препарата использован метод ХАССП. Для определения ККТ использован такой инструмент ХАССП, как «дерево принятия решений». Данные исследования проводили на производственном участке цеха одного из фармацевтических предприятий Украины. Выявлением опасных факторов, которые могут повлиять на качество препарата, занималась специально сформированная группа ХАССП. Члены группы – высококвалифицированные специалисты, обладающие знаниями о принципах ХАССП, опасностях и требованиях GMP при производстве лекарственных препаратов для парентерального применения. Специалистами группы были выявлены опасности, критические стадии и критические точки технологического процесса производства препарата и их критерии приемлемости.

Исследование рисков производства препарата «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл» проводилось последовательно по этапам:

- анализ технологической схемы производства препарата «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл»;
- выявление всех потенциальных и опасных рисков, которые связаны с технологическим процессом;
- установление критериев приемлемости для каждой контрольной точки;
- разработка системы мониторинга;
- определение вероятности наступления риска (оценка с помощью балльной системы);
- разработка предупредительных и корректирующих мероприятий [5].

Для обозначения этапа, в котором может быть или не допущена, или устранена опасность, или доведена до приемлемого уровня, использовался термин ККТ. Для определения ККТ использовался инструмент ХАССП – «дерево принятия решений». Стандартное «дерево принятия решений» состояло из вопросов, которые вели к принятию решения относительно

того, является ли данная контрольная точка производственного процесса критической для управления опасностью/опасностями и, следовательно, является ли она ККТ [6–8].

Для оценки возможных рисков была предложена десятибалльная система, где 0 – отсутствие риска, 1–4 – низкая степень риска, 5–6 – средняя степень риска, 7–9 – высокий риск, 10 – очень высокий риск.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первым этапом наших исследований был анализ технологической схемы производства, представленной на рисунке 1.

Описание продукции и технологическая схема производства препарата проверены рабочей группой ХАССП на соответствие НПА и реальной ситуации на предприятии. Анализ технологической схемы производства препарата показал, что в процессе производства можно выделить общие стадии, которые присущи любому технологическому процессу производства лекарственных средств для парентерального применения.

К ним относятся:

- санитарная подготовка производства, маркировка и упаковка готовой продукции, а также стадии, характеризующие данное производство:
- подготовка первичной упаковки;
- приготовление и фильтрация раствора;
- наполнение ампул раствором и их герметизация.

Критические стадии технологического процесса производства препарата «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл» на схеме выделены серым цветом. То есть практически все стадии технологического процесса производства препарата являются критическими.

Пользуясь инструментом «дерево принятия решений», были определены ККТ для технологического процесса производства препарата, их критерии приемлемости приведены в таблице 1.

Проведен мониторинг ККТ с целью своевременного обнаружения их выхода за предельные значения и получения необходимой информации для выработки предупреждающих действий.

Вероятность появления опасного фактора (РО) представлена в таблице 2.

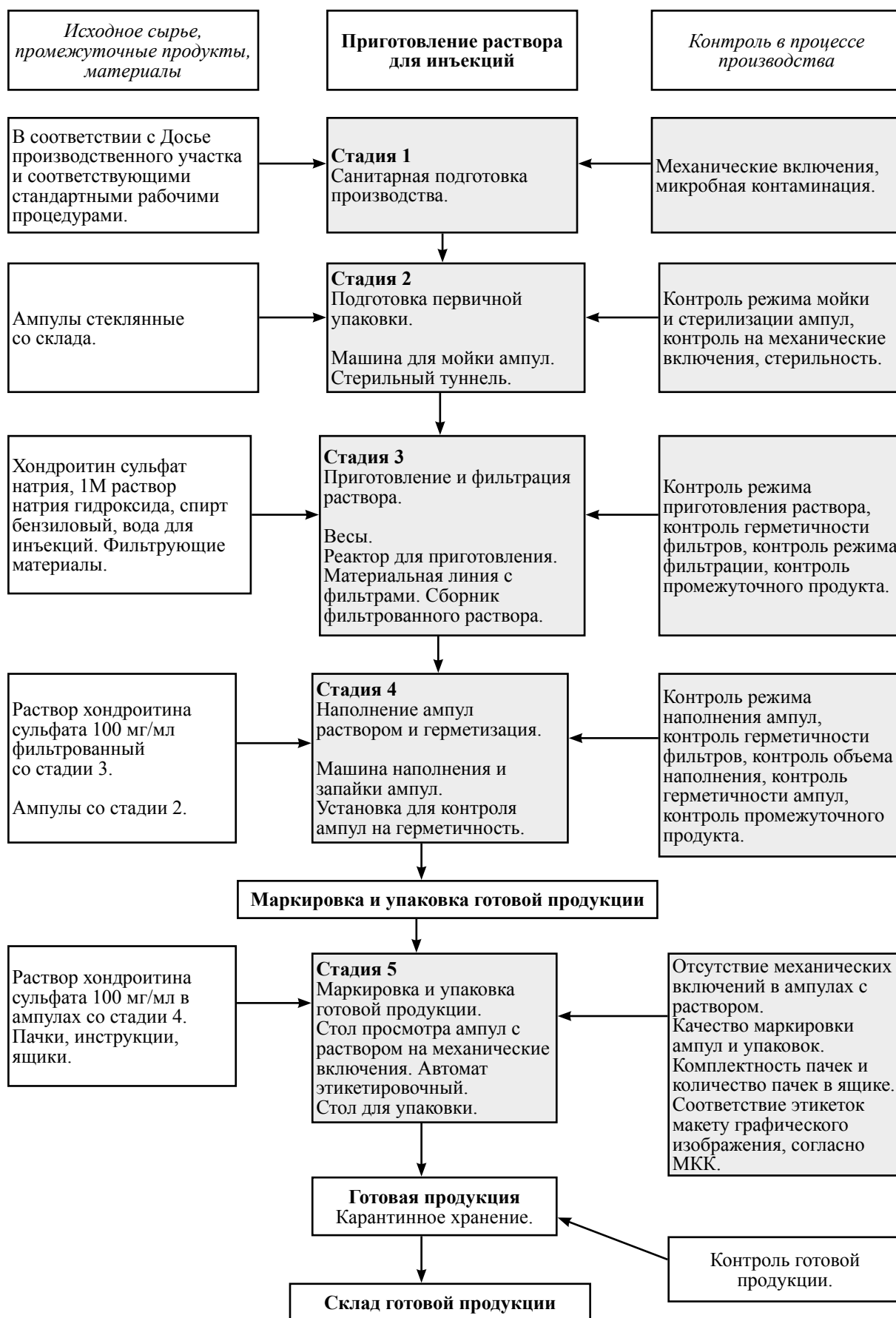


Рисунок 1. – Технологическая схема производства препарата «Хондроитин сульфат, раствор для инъекций 100 мг/мл по 2 мл в ампулах»

Таблица 1. – Критические стадии, критические контрольные точки процесса производства препарата и их критерии приемлемости

Критические стадии (операции)	Критические контрольные точки (ККТ)	Единица измерения	Критерий приемлемости
1	2	3	4
подготовка производственных помещений	микробиологическая контаминация воздуха рабочей зоны	КОЕ/м ³	Классы чистоты: А – < 1; В – не более 10; С – не более 100; D – не более 200
	максимально допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха в оснащённом и функционирующем состоянии	Штук	Оснащённое и функционирующее состояние, согласно требованиям GMP
подготовка оборудования и инвентаря	микробиологическая контаминация поверхностей оборудования и инвентаря	КОЕ/м ³ / пластина	Классы чистоты: А – < 1; В – не более 5; С – не более 25; D – не более 50
подготовка технологической одежды	микробиологическая контаминация технологической одежды	КОЕ/ пластина	Классы чистоты: А – < 1; В – не более 5; С – не более 25; D – не более 50
подготовка рук персонала	микробиологическая контаминация рук (перчаток) персонала	КОЕ/ перчатка	Классы чистоты А – < 1; В – не более 5; С – не нормируется; D – не нормируется
подготовка первичной упаковки	– режим мойки и стерилизации ампул – стерильность ампул – механические включения в смывах с внутренней поверхности ампул		Соответствует ТД Стерильны Отсутствие механических включений
подготовка сырья	входной контроль сырья		Соответствие показателям НД
Приготовление и фильтрация раствора:			
приготовление раствора	масса воды для инъекций	кг	Согласно технологической инструкции
	температура охлаждения воды	°C	40–45
	скорость вращения мешалки	об/мин	208–299
	масса хондроитина сульфата натрия	кг	Согласно производственной рецептуре
	длительность перемешивания	мин	40–50
	температура охлаждения раствора	°C	25–30
	масса спирта бензилового	кг	Согласно производственной рецептуре
	длительность перемешивания	мин	20–30
	скорость вращения мешалки	об/мин	208–299
	pH раствора	мл	6,8–7,2
	вес раствора	кг	Согласно производственной рецептуре
	скорость вращения мешалки	об/мин	208–299

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4
	длительность перемешивания	мин	5–10
	полнота растворения		Отсутствие видимых невооруженным глазом частиц
стерилизующая фильтрация раствора	целостность фильтров размер пор конечного фильтра давление при фильтрации	мкм бар	Должны выдерживать тест на целостность 0,2 0,5–1,5
Наполнение ампул раствором и герметизация:			
наполнение и запайка ампул	качество запайки ампул	-	Герметичность ампул
	объем наполнения	мл	Не менее 2,0
	наличие видимых механических включений	-	Отсутствие механических включений
проверка ампул на герметичность	герметичность ампул с раствором запаянных	-	Должны отсутствовать ампулы с раствором цвета контрольной жидкости
контроль на механические включения	наличие видимых механических включений	-	Отсутствие механических включений

Таблица 2. – Вероятность появления опасного фактора (РО)

Описание	Комментарий
Маловероятно или практически невероятно	От 1 раза в месяц до 1 раза в год или реже
Достаточно вероятно	От 1 раза в неделю до 1 раза в месяц
Вероятно	От 1 раза в день до 1 раза в неделю
Очень вероятно	Чаше, чем 1 раз в день

С целью выявления опасных факторов, которые оказывают наибольшее влияние на качество препарата, нами был определен фактор риска и вероятность появления опасного

фактора, степень риска в каждой ККТ и разработаны предупреждающие и корректирующие мероприятия по устранению возможного риска. Эти данные приведены в таблице 3.

Таблица 3. – Опасные факторы и предупреждающие действия при производстве препарата «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл»

Наименование критической операции	Фактор риска	Вероятность появления опасного фактора (РО)	Описание риска	Предупреждающие и корректирующие мероприятия	Степень риска
1	2	3	4	5	6
Санитарная подготовка производства					
Подготовка производственных помещений	Микробиологический	Маловероятно	Микробиологическая контаминация воздуха рабочей зоны	Контроль системы подготовки воздуха	3
	Физический	Маловероятно	Загрязнение воздуха рабочей зоны механическими частицами	Контроль системы подготовки воздуха	3
Подготовка оборудования и инвентаря	Микробиологический	Маловероятно	Микробиологическая контаминация поверхностей оборудования и инвентаря	Контроль подготовки оборудования и инвентаря	3

Продолжение таблицы 3.

1	2	3	4	5	6
Подготовка технологической одежды	Микробиологический	Маловероятно	Микробиологическая контаминация технологической одежды	Контроль подготовки технологической одежды	3
Подготовка рук (перчаток) персонала	Микробиологический	Маловероятно	Микробиологическая контаминация рук персонала	Контроль подготовки рук персонала	3
Подготовка первичной упаковки	Микробиологический	Достаточно вероятно	Микробиологическая контаминация первичной упаковки	Контроль режима подготовки первичной упаковки	6
	Физический	Достаточно вероятно	Механические включения в смывах первичной упаковки	Контроль режима фильтрации воды для инъекций	6
Приготовление и фильтрация раствора					
Входной контроль сырья	Микробиологический	Маловероятно	Микробиологическая контаминация сырья	Контроль сырья, контроль условий хранения, контроль упаковки в соответствии с треб. СП	4
	Физический	Маловероятно	Несоответствие качества сырья требованиям СП	Контроль упаковки в соответствии с треб. СП	4
Взвешивание субстанций	Химический	Маловероятно	Несоответствие навесок сырья ТД	Контроль взвешивания	4
Режим приготовления раствора	Химический	Маловероятно	Несоответствие режима приготовления ТД	Контроль режима приготовления раствора	4
Стерилизующая фильтрация раствора	Микробиологический	Достаточно вероятно	Микробная контаминация раствора	Контроль целостности фильтра	7
	Физический	Достаточно вероятно	Механические включения в растворе		7
Наполнение ампул раствором и герметизация					
Наполнение и герметизация ампул	Микробиологический	Достаточно вероятно	Микробная контаминация раствора	Усиление контроля качества запайки ампул с раствором	7
	Физический	Достаточно вероятно	Механические включения в ампулах		7
Маркировка и упаковка готовой продукции					
Контроль ампул на механические включения и другие виды брака	Физический	Достаточно вероятно	Механические включения в ампулах	Усиление контроля на соответствие требованиям нормативной документации по всему технологическому процессу	7

Как видно из таблицы 3, в процессе производства препарата «достаточно вероятно» появление опасного фактора (физического и микробиологического) на операциях подготовки первичной упаковки, стерилизующей фильтрации раствора, наполнения и герметизации ампул, контроля ампул на механические включения и другие виды брака. «Маловероятно» появление опасного фактора на таких операциях, как подготовка

производственных помещений, подготовка оборудования и инвентаря, подготовка технологической одежды, подготовка рук (перчаток) персонала, входной контроль сырья, взвешивание ингредиентов, приготовление раствора. Определена степень риска, которая составила от 3 до 7 баллов, и разработаны корректирующие и предупреждающие мероприятия для всех ККТ с целью устранения и предупреждения риска.

ВЫВОДЫ

На основе использования научных знаний и методологии оценки рисков с помощью метода ХАССП для лекарственного препарата «Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл» был проведен анализ технологической схемы производства; выявлены все риски, связанные с технологическим процессом; определены ККТ и установлены их критические пределы; проведен мониторинг ККТ с целью своевременного обнаружения их выхода за предельные значения; определена вероятность наступления риска и степень риска; разработаны мероприятия по предупреждению и устранению риска. Полученные данные в дальнейшем могут быть использованы для общей оценки рисков для качества препарата и при проведении валидации технологического процесса препарата.

SUMMARY

L. G. Almakaeva, L. G. Naumenok,
N.V. Begunova, V. G. Dolya,
M. S. Almakaev

RISK ESTIMATION AND MANAGEMENT FOR THE QUALITY OF THE PREPARATION "CHONDROITIN SODIUM SULFATE, SOLUTION FOR INJECTIONS 100 MG/ML IN AMPOULES OF 2 ML" WITH THE HACCP METHOD

With the help of the HACCP method analysis of dangerous factors which may affect the quality of the drug "Chondroitin sodium sulfate, solution for injection 100 mg/ml in ampoules of 2 ml". Occurrence probability has been evaluated for each potentially dangerous factor. Critical stages of the technological process and critical control points are determined; critical limits for each critical control point have been determined; the monitoring system of critical control points has been developed. Occurrence probability and degree of risk which made from 3 to 7 points have been determined, precautionary and corrective measures for all critical control points to prevent and eliminate the risk have been developed. The data obtained are used for carrying out general assessment of risks and for the validation of the technological process of the preparation "Chondroitin sodium sulfate, solution for injection 100 mg/ml in ampoules of 2 ml" manufacture.

Keywords: chondroitin sodium sulfate, solution for injection, HACCP method, critical stage, critical control point.

ЛИТЕРАТУРА

1. СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9).
2. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8).
3. Береговых, В. В. Разработка системы обеспечения качества с анализом критических стадий в производстве лекарственных средств из растительного сырья / В. В. Береговых, Е. К. Ковалева // Ремедиум. – 2013. – № 10. – С. 62–65.
4. Попов, А. Ю. Система анализа риска (НАССР) как первый шаг в переходе к работе по правилам GMP / А. Ю. Попов, А. П. Мешковский // Фарматека. – 2002. – № 7. – С. 62–64.
5. Богулевская, Т. Б. Система обеспечения качества на фармацевтическом производстве. Система НАССР / Т. Б. Богулевская, М. Н. Янушевская // Вестник науки Сибири. – 2013. – № 4 (10). – С. 67–71.
6. Кинев, М. Ю. Оценка рисков в технологии производства назального спрея «Триазавирин спрей» и валидация критических стадий [Электронный ресурс] / М. Ю. Кинев, А. Ю. Петров // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1.; URL: Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=18331>. – Дата доступа: 05.04.2017.
7. Гихер, З. Практический опыт применения системы управления рисками в ОАО «ИнтерХим» / З. Гихер // Фармацевтическая отрасль. – 2010. – № 1 (18). – С. 30–33.
8. Гой, А. Совмещение и выделение производств готовых лекарственных форм. Риски и выгоды / А. Гой, Г. Костюк, Р. Смишко // Промышленное обозрение. – 2009. – № 6 (17). – С. 36–44.

Адрес для корреспонденции:

61168, Украина,
г. Харьков, ул. Валентиновская, 4,
Национальный фармацевтический университет,
Научно-исследовательская лаборатория
парентеральных и оральных жидких
лекарственных средств,
тел.: (057) 68–56–71,
e-mail: naumenok@ukr.net,
Науменок Л. Г.

Поступила 30.10.2017 г.